

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
Direktor: Prof. Dr. N. Henning

Serumeisen- u. Serumkupferbestimmungen mit einer Simultanmethode

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen



Vorgelegt von
Erwin Gös
aus Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Heim

Referent: Prof. Dr. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Juli 1959

Sonderdruck aus „Das Ärztliche Laboratorium“

Schriftleitung Dr. Dr. Ruppert, Würzburg

Laborarzt-Verlag, Würzburg, Domstr. 21/23

5. Jahrgang

Oktober 1959

Heft Nr. 10

Seite 281—293

Serumeisen- und Serumkupferbestimmungen mit einer Simultanmethode

Von E. G ö s und H. S c h ö n



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548210_0013

Serumeisen- und Serumkupferbestimmungen mit einer Simultanmethode

Von E. Gö s * und H. Sch ö n

In einer großen Anzahl von Untersuchungen konnte festgestellt werden, daß der Serumeisenspiegel und der Serumkupferspiegel bei einer Reihe von Krankheiten regelmäßig bestimmte Veränderungen zeigen. Diese Tatsache hat sich als wertvolle Hilfe bei der Diagnostik der betreffenden Erkrankungen erwiesen. Daher hat die Bestimmung von Eisen- und Kupferkonzentration im Serum des menschlichen Blutes heute in der Klinik eine große Bedeutung erlangt.

Bei diesen Untersuchungen hat sich auch herausgestellt, daß es zweckmäßig ist, bei den in Frage kommenden Patienten immer sowohl Serumeisen als auch Serumkupfer zu bestimmen. Dadurch erlangt diese Untersuchung erst ihren richtigen Wert. Bei den bisher üblichen Bestimmungsmethoden wird das aber wegen der vermehrten Arbeit und wegen des vermehrten Blutbedarfs häufig unterlassen.

Umland und Weyer (65) haben eine Methode angegeben, mit der in einem Arbeitsgang der Serumeisenspiegel und der Serumkupferspiegel bestimmt werden können. Umland und Weyer machten sich die Eigenschaft des 8-Oxychinolins zu Nutze, bei einem bestimmten pH sowohl Eisen als auch Kupfer komplex zu binden.

In dieser Arbeit soll nun einerseits die Methode von Umland und Weyer auf ihre praktische Brauchbarkeit an einem verschiedenartigen Krankengut geprüft werden und andererseits sollte untersucht werden, ob sich bei der gleichzeitigen Bestimmung der beiden Schwermetalle neue Gesichtspunkte über ihr Verhalten ergeben.

Nach Abschluß dieser Untersuchungen berichtet Eckey (16) über eine Variation der Methode, mit der er ebenfalls gute Erfahrungen machte.

Methodik:

Wir führten die gleichzeitige Bestimmung von Serumeisen und Serumkupfer im wesentlichen so durch, wie sie Umland und Weyer (65) angegeben haben.

Erforderliche Chemikalien:

1. 6 n Salzsäure p. a.
2. 20%ige Trichloressigsäure (Trichloressigsäure wurde destilliert und 20%ige Lösung hergestellt).
3. Konzentrierte Ammoniaklösung p. a.
4. Azetatpuffer mit einem pH-Wert von 5,4 (200 g Na-acetat + 18 ml Eisessig ad 500 ml Aqua bidest.).

* Als Inaugural-Dissertation der Medizinischen Fakultät Erlangen vorgelegt (D 29).

5. Oxinlösung (1,0 g 8-Oxychinolin in 100 ml von 10%iger Essigsäure).

6. Chloroform p. a.

Es kamen nur Glaswaren mit dem Untersuchungsmaterial in Berührung. Diese Glassachen wurden immer zunächst mit normalem Leitungswasser gereinigt und dann für 24 Stunden in ein Chromschwefelsäurebad gelegt. Danach wurden sie 3-4 mal mit Aqua bidest. ausgespült und in einem Leichtmetalltrockenschrank getrocknet. Aufbewahrt wurden die Geräte in abgedeckten Glasgefäßen.

Die Bestimmungen wurden in einem besonderen Laborraum durchgeführt.

Durchführung der Bestimmung:

Es wurden 12-15 ml Venenblut aus einer V2a-Kanüle in einem Zentrifugenglas aufgefangen (das Blut wurde nach Möglichkeit nicht mit einer Spritze aspiriert). Nach der Spontangerinnung wurde das Blut etwa 15 Minuten bei 3000 U/min. zentrifugiert. Danach wurden 5 ml Serum abpipettiert und in ein 25 ml-Erlmeyerkölbchen gebracht, dazu kamen 2,5 ml HCl. Jetzt wurde der Inhalt etwas durchgeschüttelt. Nach 10 Minuten wurden 5 ml 20%ige Trichloressigsäure dazugegeben. Der Inhalt wurde wieder etwas geschüttelt und erneut 10 Minuten stehen gelassen. Dann wurde er in ein Zentrifugenglas gefüllt und 10 Minuten lang bei 3000 U/min zentrifugiert. Wir gaben nun 10 ml Zentrifugat in einen Schütteltrichter nach Squibb, versetzten es mit 0,1 ml Oxinlösung und neutralisierten mittels konz. Ammoniaklösung (etwa 1,2-1,5 ml) grob auf pH 5-6 unter Kontrolle mit Indikatorpapier. Der optimale pH-Wert wurde dann durch die Zugabe von 2,5 ml Azetatpuffer eingestellt (pH = 5,4). Anschließend wurde zweimal 2 Minuten lang mit je 1 ml Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformemulsionen in einem Zentrifugenglas vereinigt und 5 Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert. Die wässrige Phase wurde sodann abgesaugt und die klare, je nach Kupfer- oder Eisengehalt mehr gelbe oder graugrüne Chloroformphase in eine quadratische 10 mm Cuvette gebracht. Die Extinktion der Chloroformphase gegenüber dem Leerwert wurde nun bei 410 m μ und bei 580 m μ photometriert.

Der Leerwert wurde gewonnen, indem an Stelle von 10 ml Zentrifugat 4 ml 20%ige Trichloressigsäure und 2 ml 6-n Salzsäure in den Squibb-Schütteltrichter gegeben wurden. Die weitere Behandlung erfolgte wie sonst.

Gemessen wurde mit dem Zeiss-Opton Spektralphotometer mit Monochromator M 4 Q.

Die Berechnung von Serumeisen- und Serumpkupferspiegel erfolgte nach folgenden Gleichungen:

$$E_{580} \times 757,5 = a \text{ } \gamma\text{-Eisen/100 ml}$$

$$(E_{410} - E_{580} \times 0,84) \times 549,3 = b \text{ } \gamma\text{-Kupfer/100 ml}$$

Diese Gleichungen bestimmten wir aus Eichwerten, die wir mit bekannten Eisen- und Kupferkonzentrationen zwischen 50 und 500 γ /100 ml feststellten. Außerdem wurden Lösungen bestimmt, die Eisen und Kupfer gleichzeitig mit bekannter Konzentration enthielten.

In der Tabelle sind die Eichwerte (aus Doppelbestimmungen) angegeben, aus denen wir unsere Gleichungen zur Berechnung von Eisen- und Kupferkonzentrationen gewonnen haben.

1. Eichwerte für Eisen

Konzentration in Gamma/100 ml	Extinktion bei	
	410 m μ	580 m μ
50	0,057	0,069
100	0,108	0,131
150	0,172	0,194
200	0,225	0,264
300	0,326	0,395
400	0,447	0,534
500	0,552	0,657

2. Eichwerte für Kupfer

Konzentration in Gamma/100 ml	Extinktion bei	
	410 m μ	580 m μ
50	0,088	
100	0,186	
150	0,277	praktisch keine Extinktion
200	0,370	
300	0,541	
400	0,736	
500	0,896	

Die Abweichungen von Einzelwerten liegen innerhalb eines Fehlerbereiches von $\pm 5\%$. Dies ist für die Erfordernisse genug. Doppelbestimmungen sind daher nicht nötig. Sie wären auch bei der praktischen Durchführung der Methode wegen des doppelten Blutbedarfs in der Klinik meist nicht auszuführen.

Die Unterschiede in den Faktoren zur Berechnung der Eisen- und Kupferkonzentration gegenüber den von Umland und Weyer (65) angegebenen führen wir vor allem darauf zurück, daß wir gegen Leerwerte photometrierten, während Umland und Weyer gegen Chloroform gemessen haben. Dies halten wir jedoch nicht für statthaft, da die verwendeten Chemikalien trotz größter Sorgfalt wohl nie ganz eisenfrei zu bekommen sind.

Bei Verwendung von quadratischen 10 mm-Cuvetten konnten wir mit der halben Serummenge auskommen. Das halten wir hinsichtlich der praktischen Verwendbarkeit der Methode für wesentlich.

Außerdem wurde der Puffer gegenüber den Angaben von Umland und Weyer verändert, da er sich uns als zu schwach erwies.

In der Arbeit wurde eine Reihe von Eisenresorptionsversuchen durchgeführt. Dabei wurde zuerst der Nüchternwert des Serumeisens und des Serumkupfers bestimmt. Dann wurden 200 mg Ferroeseisen oral gegeben und nach 2 und/oder 4 Stunden wieder der Serumeisen- und der Serumkupferspiegel bestimmt.

UNTERSUCHUNGSGUT

Bei 17 weiblichen und 25 männlichen gesunden Personen wurden Serumeisen und Serumkupfer bestimmt, um den Normalbereich für die Auswertung zu ermitteln.

Das Krankengut setzte sich folgendermaßen zusammen:

- 20 Fälle von Infektionen und Entzündungen.
- 15 Fälle von Geschwülsten.
- 7 Patienten mit Morbus Hodgkin.
- 6 Leukämien und 2 aplastische Anämien.
- 7 Fälle von perniziöser Anämie.
- 44 Patienten mit akuter Hepatitis.
- 5 chronische Hepatitiden.
- 28 Lebercirrhosen, davon ein Coma kurz vor dem Exitus.
- 39 Fälle von Verschlußikterus.
- 30 Patienten mit Anämien.
- 8 Fälle von larviertem Eisenmangel.
- 14 Patienten mit sogenannter vegetativer Dystonie.
- 24 Patienten mit reseziertem Magen, bei denen Eisenresorptionsversuche unternommen wurden.
- 4 Fälle von Diabetes mellitus, davon einer mit Fettleber.
- 2 Myocardinfarkte.
- 2 Fälle von hämolytischem Ikterus.
- 1 Fall von Bronzediabetes.

Außerdem untersuchten wir zwei Fälle von Gravidität.

Bei vielen Patienten wurde Serumeisen und Serumkupfer mehrmals bestimmt. Insgesamt wurden 444 Bestimmungen durchgeführt.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Insgesamt 444 mal wurde die gleichzeitige Bestimmung von Eisen und Kupfer im Serum nach der Methode Umland und Weyer (65) ausgeführt. Es zeigte sich dabei die Brauchbarkeit dieser Bestimmungsmethode bei allen praktisch im Serum vorkommenden Konzentrationen von Eisen und Kupfer.

Eisen und Kupfer werden bei dieser Methode nach den Vorschriften von Heilmeyer und Plötner (Zit. 65) von ihren Proteinen getrennt und damit der Bestimmung zugänglich gemacht. Das bedeutet, daß das gesamte Serumkupfer und das Heilmeyer-Plötner-Eisen bestimmt werden. Somit sind die Ergebnisse mit denen der meisten anderen Arbeiten vergleichbar.

Wir haben bei 17 weiblichen und 25 männlichen gesunden Personen den Serumeisen- und den Serumkupferspiegel bestimmt. Das Serumeisen lag bei den Frauen zwischen 70 und 126 $\gamma\%$, bei den Männern zwischen 76 und 146 $\gamma\%$. Von der Berechnung von Durchschnittswerten sehen wir ab. Erstens wegen der recht großen Variationsbreite und zweitens, weil sie ohne Berücksichtigung der Tagesschwankungen wenig Wert hätten.

Der Serumkupferspiegel lag bei Frauen zwischen 84 und 149 $\gamma\%$, bei Männer zwischen 91 und 146 $\gamma\%$. Von der Berechnung von Durchschnittswerten sehen wir hier aus den gleichen Gründen ab wie beim Serumeisen.

Im übrigen halten wir es für falsch von Normal- und Durchschnittswerten zu reden. Es wäre besser immer nur vom Normalbereich zu sprechen.

Bei **Infektionen und Entzündungen** — von solchen, die mit einem Ikterus einhergehen, soll hier abgesehen werden — lagen die **Serumeisenwerte** bei 20 Fällen zwischen 36 und 146 $\gamma\%$. In 60 % der Fälle lag der Serumeisenspiegel unter 80 $\gamma\%$, in 40 % der Fälle unter 60 $\gamma\%$. Damit kann gesagt werden, daß der Serumeisenspiegel in der Mehrzahl der Fälle erniedrigt ist. Worauf kann das zurückgeführt werden?

Cartwright und Wintrobe (11) fanden eine geringe Verminderung der Eisenbindungskapazität des Serums beim Infekt, aber die Abnahme des Eisens war meist erheblich stärker. Jasinski (29) und Schäfer (59) sahen abgeflachte Eisenresorptionskurven. Auch wir bemerkten bei einem Fall von Pleuritis, daß der Serumeisenspiegel 4 Stunden nach der Eisengabe erst auf 173 $\gamma\%$ angestiegen war. Sticotti (62) glaubt nun, daß die Hyposiderämie bei Tuberculösen ihre Ursache in der verminderten Resorption hat. Allerdings muß festgestellt werden, daß eine flache Eisenbelastungskurve nicht ohne weiteres auf eine verringerte Resorption schließen läßt, denn der Verlauf der Kurve ist die Resultante aus Einstrom ins Plasma und Abwanderung.

Heilmeyer und Stüwe (23) sowie Overkamp (46) glauben in der verstärkten Aktivierung des RES die Ursache der Hyposiderämie zu sehen. Das Eisen wandere ins RES ab und habe bei den Abwehrvorgängen eine Aufgabe zu erfüllen.

Greensberg und Mitarbeiter (21) nehmen an, daß das Eisen in Leber und Milz abwandert. Keiderling und Mitarbeiter (36) fanden einen erhöhten Plasmaeisenumsatz, den sie auf einen verstärkten Blutabbau beim Infekt zurückführen. Bush und Mitarbeiter (9) untersuchten mittels Radioeisen beim chronischen Infekt die Aufnahme und Abgabe von Eisen durch Leber, Milz und Knochenmark und fanden sie nicht signifikant anders als bei den Kontrollpersonen.

Die **Infektanämie** beruht nach Heilmeyer (26) nicht auf einem Eisenmangel, sondern auf einer Eisenverwertungsstörung.

Zum Schluß sei noch die Ansicht von Rechenberger (50) wiedergegeben. Er nimmt an, daß in Leber, Milz und Muskulatur im allgemeinen beim chronischen Infekt keine Eisenanreicherung stattfindet. Lediglich eine auf bestimmte Krankheitsgruppen beschränkte Vermehrung des Milzeisens wird nachgewiesen. Das der Blutbildung entzogene Eisen geht während des Infektionsgeschehens auf dem Wege über den Darm verloren.

Ganz anders wie das Eisen verhielt sich das Kupfer beim Infekt. Die **Serumkupferwerte** lagen zwischen 99 und 335 $\gamma\%$. In 90 % der Fälle lagen sie über 140 $\gamma\%$ und in 45 % der Fälle sogar über 200 $\gamma\%$. Sie sind also meist deutlich erhöht. Der Kupferspiegel des Serums steigt mit dem Coeruloplasmingehalt (Markowitz und Mitarbeiter 42) und ist wohl von diesem abhängig.

Man kann beim Infektgeschehen von einem Kupfer-Eisen-Antagonismus sprechen, der irgendwie zur Intensität des Abwehrvorganges in einem Verhältnis steht (Keiderling 33). Heilmeyer und Mitarbeiter (24) glauben, daß die Eisen-Kupfer-Bewegung entweder zur Antikörperreaktion notwendig ist oder eine unspezifische Abwehrreaktion darstellt.

Bei der Bewertung der **Geschwülste** ließen wir solche Erkrankungsfälle heraus, die mit einem Verschlußikterus einhergingen. Das Verhalten von

Serumeisen und Serumkupfer war uneinheitlich. Die Serumeisenwerte lagen zwischen 26 und 166 $\gamma\%$, die Serumkupferwerte zwischen 66 und 378 $\gamma\%$.

Bei 73 % der Fälle lag der Serumkupferspiegel zumindest bei einer Bestimmung über 140 $\gamma\%$, bei 66,6 % der Fälle lag der Eisenspiegel unter 80 $\gamma\%$. Man kann also schon von einer Eisen-Kupfer-Verschiebung ähnlich wie beim Infekt sprechen. Zwei Fälle mit erhöhtem Eisenspiegel hatten Lebermetastasen und hohe Bilirubinwerte. Möglicherweise liegt, ähnlich wie bei der Hepatitis, die Ursache der Hypersiderämie im Untergang von Leberzellen.

Einen diagnostischen Wert hat die **Kupfer- und Eisenbestimmung** im Serum beim **Neoplasma** keinesfalls. Keiderling und Scharpf (35) erklärten dazu: „Die Verschiebung der Schwermetallkonzentrationen im Serum tritt erst bei klinisch deutlich und leicht zu diagnostizierender Störung auf.“ Als Ursache für diese Verschiebung nehmen sie eine unspezifische Abwehrreaktion an.

Pirrie (47) hält die Bedeutung der Hypercuprämie und der Hypsiderämie beim Neoplasma für noch ungeklärt.

Bei der Tumoranämie spielt die Eiweißverschiebung die entscheidende Rolle (Braunsteiner und Mitarbeiter 2). Die Hämoglobinsynthese ist trotz vorhandenen Eisens gestört (Jasinski 29).

Es wurden 7 Fälle von **Morbus Hodgkin** zum Teil fortlaufend untersucht. In allen Fällen war das Serumkupfer immer über 140 $\gamma\%$ erhöht. Die höchsten Kupferwerte zeigten 2 mit Ikterus einhergehende Fälle, wobei ein Zusammenhang mit den Bilirubinschwankungen festzustellen war. Es darf allerdings als sicher angenommen werden — schon allein wegen des Verhaltens der nichtikterischen Fälle — daß der Serumkupferspiegel nicht etwa wegen eines Verschlusßikterus erhöht ist, sondern daß durch den Morbus Hodgkin selbst das Ansteigen des Serumkupferspiegels bedingt ist (Aktivierung des RES?).

In 5 der 7 untersuchten Fälle war das Serumeisen unter 80 $\gamma\%$. An einem Fall konnte gezeigt werden, wie der Serumeisenspiegel mit fortlaufender Krankheit abnahm.

De Caprio (10) erklärt dies mit einer gesteigerten Eisenspeicherung im RES.

2 Fälle von **aplastischer Anämie** zeigten erhöhten Serumeisenwert. Das wird zum Teil auf den geringeren Eisenverbrauch des erythropoetischen Systems zurückgeführt.

Bei den Leukämien war das Serumeisen vermehrt, normal oder vermindert, das Serumkupfer normal oder vermehrt. Büchmann (5) hält einen höheren Eisenspiegel bei einer Leukämie für prognostisch günstiger als einen verminderten. Außerdem ist bei Leukämien immer zu bedenken, ob nicht interkurrente Erkrankungen (Infekte) eine Veränderung von Serumeisen und Serumkupfer verursachen.

Bei der **perniciösen Anämie** ist im dekompensierten Stadium ein deutlich erhöhter Serumeisenspiegel beobachtet worden. Mit Anstieg der Erythropoese konnte ein Absinken des Serumeisens festgestellt werden. Wir führen dieses Verhalten vor allem auf Angebot und Nachfrage an Eisen bei der Erythropoese zurück. Eine dekompensierte Perniciosa kann auch mit einer Hypsiderämie vergesellschaftet sein, nämlich dann, wenn durch Blutverluste (z. B. Magenblutung bei Carcinom) ein Eisenmangel entstanden ist. Der Kupferspiegel war bis auf einen Fall normal, und bei dem ist die Vermehrung des Serumkupfers möglicherweise auf den vorhandenen Magenkrebs zurückzuführen.

Ganz anders wie bei den übrigen Infektionen war das Untersuchungsergebnis bei der **akuten Hepatitis**. 44 Fälle wurden zum Teil fortlaufend untersucht. In 90,8 % der Fälle lag das Serumeisen über 140 γ %. Beim Rest mit normalen Werten handelte es sich durchweg um Fälle, bei denen der Höhepunkt der Erkrankung deutlich überschritten war. In genau 50 % der Fälle lag der Serumeisenspiegel sogar über 200 γ %.

Beim Serumkupfer erreichten 58,8 % der Fälle Werte über 140 γ % und 15,9 % der Fälle Werte über 200 γ %. Die übrigen Werte waren normal bis auf einen, der bei 61 γ % lag.

Die akute Hepatitis zeigt also praktisch regelmäßig eine deutliche Vermehrung des Serumeisens und sehr häufig eine Vermehrung des Serumkupfers.

Wie kommt nun die Hypersiderämie bei der akuten Hepatitis zustande? Sicher nicht durch eine Eisenausscheidungsstörung, wie *Hemmeler* (28) ursprünglich annahm, dagegen spricht ja gerade das andersartige Verhalten des Serumeisens beim Verschlufikterus.

Laudahn (38) zeigte, daß kein Zusammenhang besteht zwischen Serumeisen und Serumkupfer einerseits und der Höhe des elektrophoretisch definierten β -Globulinkomplexes andererseits. *Heidel* (22) sieht die Ursache in einer Störung der Apoferritin- und Transferrinsynthese der erkrankten Leber.

Aber eine Änderung des Transferringehaltes des Serums ist auch kaum die Ursache der Hypersiderämie bei der akuten Hepatitis. *Gisinger* (18) fand einen normalen Transferringehalt des Serums, *Klein und Schmitt* (37) sowie *Wuhrmann und Jasinski* (68) registrierten sogar eine Abnahme des Transferrins bei der Hepatitis. Auch *Brendstrup* (3) glaubt nicht, daß ein Anstieg der Eisenbindungskapazität als Ursache in Frage kommt. Nur *Rechenberger* (53) fand bei der akuten Hepatitis einen erhöhten Transferrinspiegel.

Benda und Mitarbeiter (1) weisen auf die bei jeder Hepatitis vorhandene Gastroduodenitis hin und halten es für möglich, daß dadurch die Fermentregulation ausgeschaltet wird und so eine höhere Eisenresorption stattfinden könnte.

Laudahn (39) stellt folgende Hypothese auf: Durchblutungsstörungen der Leber bedingen eine Hypoxie, wodurch die Leberzelle Eisen frei gibt. Das freiwerdende Eisen wird von den vermehrt gebildeten β -Globulinen des Blutes, zu denen auch das Siderophilin gehört, in erhöhtem Maße aufgenommen.

Brochner-Mortensen (4) denkt unter anderem an eine ungenügende Fixierung des aus dem Hämoglobinabbau freiwerdenden Eisens. *Rechenberger* (52) sieht das Problem so: Die geschädigte Leberzelle verliert ihr Depoteisen und kann das aus dem Hämoglobin-Mauserungsprozeß anfallende Eisen nicht assimilieren. Dieser Eisenstau erklärt die Hypersiderämie.

Eine Schädigung der Leberzelle, die den Verlust der Eisenspeicherfähigkeit zur Folge hat, wird heute von den meisten Autoren für die Ursache der Hypersiderämie bei der akuten Hepatitis gehalten (*Büchmann* 6 und 7, *Heilmeyer* 25 u. v. a.).

Kipping und Schmoldt (37) sehen einen Zusammenhang zwischen Stärke des Parenchymschadens und dem Serumeisenspiegel. *Christian*

(12) zeigte im bioptischen Bilde, daß der Anstieg des Serumeisens mit der Schwere und Häufigkeit der Leberzellnekrosen parallel geht. Reissmann und Mitarbeiter (55) sahen bei experimenteller Lebernekrose einen signifikanten Anstieg der Serumeisenwerte.

Über die Ursache der häufigen Hypercuprämie bei der akuten Hepatitis soll erst später im Zusammenhang mit der Hypercuprämie beim Verschlukterus gesprochen werden.

Ein recht unterschiedliches Bild boten 5 Fälle von **chronischer Hepatitis**. Die Serumeisenbestimmung ergab Werte von 25 bis 169 $\gamma\%$. Die Serumkupferkonzentration lag zwischen 85 und 177 $\gamma\%$. Rechenberger (53) wies nach, daß beim chronischen Leberschaden die Gesamteisenbindungs-fähigkeit des Serums eindeutig vermindert ist.

Ebenfalls Rechenberger (51) untersuchte die Elimination von intravenös gegebenem Eisen bei 35 chronischen Hepatopathien. Es zeigten sich charakteristische Eliminierungskurven im Sinne einer zum Teil erheblichen Verzögerung der Abwanderung des Eisens aus der Blutbahn.

Ebenso unterschiedlich wie bei der chronischen Hepatitis waren die Ergebnisse bei der **Lebercirrhose**. Die Serumeisenwerte lagen zwischen 15 und 269 $\gamma\%$. In 39,2 % der Fälle lagen sie unter 80 $\gamma\%$, in 24,9 % der Fälle über 140 $\gamma\%$. Die Serumkupferwerte bewegten sich zwischen 76 und 242 $\gamma\%$. 38,2 % der Fälle hatten Werte über 140 $\gamma\%$, 24,9 % der Fälle lagen über 180 $\gamma\%$. Auffällig ist, daß einige Fälle von Cirrhose cardiaque regelmäßig deutlich erhöhte Serumkupferspiegel zeigten.

Wildhirt (67) hat gefunden, daß bei der Lebercirrhose vom Serumeisenspiegel Rückschlüsse auf den histologischen Zustand der Leber bzw. eine Prognosestellung nicht möglich sind. Das letztere ist auch unsere Meinung.

Der **Verschlukterus** zeigt ganz im Gegensatz zum Parenchymikterus normale oder sogar erniedrigte Serumeisenwerte. Nur bei länger dauerndem Verschlus mit sekundärem Leberschaden sei der Serumeisenspiegel erhöht. Darauf wiesen u. a. hin: Keiderling und Scharpf (34), Eckey (15) und Büchmann (7).

Wir registrierten bei 39 Fällen von Verschlukterus Serumeisenwerte zwischen 33 und 141 $\gamma\%$. Bei 48,6 % der Fälle war der Serumeisenspiegel kleiner als 80 $\gamma\%$.

Rechenberger (54) teilte dazu mit, daß besonders bei malignen Verschlüssen das Serumeisen erniedrigt sei. Die Ursachen für eine Verminderung des Eisens im Serum scheinen uns bei der den Verschlus erzeugenden Erkrankung zu liegen (Geschwulst, entzündlicher Prozeß).

Das **Serumkupfer stieg beim Verschlukterus** wesentlich regelmäßiger an als bei der Hepatitis. Die Werte lagen zwischen 103 und 416 $\gamma\%$. 92,1 % der Fälle zeigten Serumkupferwerte über 140 $\gamma\%$, 51,2 % der Fälle lagen über 200 $\gamma\%$ und 15,4 % der Fälle lagen über 300 $\gamma\%$. Es ist also ein deutliches Ergebnis. Zumal die wenigen Fälle ohne deutliche Hypercuprämie auch nur eine minimale Bilirubinvermehrung im Serum aufwiesen. Die Frage ist nun, wie kommt es zu dieser Hypercuprämie beim Verschlukterus?

Es ist wohl keine genügende Erklärung, wenn man sagt, ein Verschlukterus kommt entweder durch eine Entzündung oder durch eine Geschwulst zustande und bei diesen Erkrankungen gibt es eine Vermehrung des Serumkupfers.

Eine andere Tatsache könnte die Hypercuprämie erklären. Der Ort der Kupferausscheidung ist beim Menschen die Leber. Schon 1926 haben Meunier und Saint-Laurens (44) den relativ hohen Kupfergehalt der Gallensteine erkannt. Judd und Dry (32) fanden in der Galle einen hohen Kupfergehalt. Ebenfalls auf die Leber als Ort der Kupferausscheidung haben Mahoney und Mitarbeiter (41) und Bush und Mitarbeiter (8) hingewiesen. Es wäre also durchaus möglich, die Hypercuprämie rein mechanisch als Kupferstau zu erklären.

Dazu paßt unserer Ansicht nach auch, daß ein Teil der Hepatitiskranken einen erhöhten Serumkupferspiegel zeigt, denn Martini und Dölle (43) wiesen darauf hin, daß ein Teil der Fälle von Hepatitis mit einem Verschlusssyndrom einhergeht. Hier wäre es nun wichtig zu klären, wann eine Hepatitis einen erhöhten Serumkupferwert hat? Ob es dann der Fall ist, wenn ein Verschuß der intrahepatischen Gallengänge anzunehmen ist? oder dann, wenn die Leberzellen wegen Schädigung nicht mehr im Stande sind, Kupfer auszuscheiden?

Wichtig wäre eine Lösung dieser Frage, weil die bei der Lebercirrhose nicht seltene Hypercuprämie als Insuffizienz der Kupferausscheidung erklärt werden könnte. Dies wäre dann auch für die Prognose von Interesse.

Es ist uns nicht bekannt, ob beim Verschlusßikterus so wie bei anderen Hypercuprämien der Coeruloplasmingehalt des Serums entsprechend dem Kupfergehalt ansteigt. Vielleicht wäre durch Coeruloplasminbestimmung beim Verschlusßikterus eine Klärung des ganzen Problems möglich.

Oder es bringen Vergleiche von verschiedenen Fermentaktivitäten im Serum (alkalische Phosphatase, Transaminase, Aldolase u. a.) mit den Serumkonzentrationen von Eisen und Kupfer bei Leber- und Gallenerkrankungen Licht in den Fragenkomplex. Es könnte durchaus eine Vermehrung von eisen- und kupferhaltigen Apofermenten die Ursache sein für die Verschiebung von Serumeisen- bzw. Serumkupferspiegel.

Bei den sogenannten Eisenmangelanämien konnte, wie bereits von vielen anderen Autoren (z. B. Büchmann 6) mitgeteilt, kein Zusammenhang zwischen Hämoglobingehalt und Serumeisenspiegel festgestellt werden.

Micheli (45) unterschied 1937 folgende Ursachen der Eisenmangelanämie: 1. alimentäre Asiderosen. 2. Essentielle hypochrome Anämie durch ungenügende Eisenzufuhr wegen Achylie. 3. sekundäre hypochrome Anämie durch Eisenmangel: wiederholter Blutverlust, hypochrome Graviditäts- und Sprueanämie und agastrische hypochrome Anämie bei Magencarcinom.

Dominici und Mitarbeiter (14) führen heute die hypochrome Anämie auf eine interne Eisenstoffwechselstörung zurück.

Pollycove (48) schreibt, daß 95 % aller Eisenmangelanämien auf Blutung beruhen. Eine nennenswerte Eisenausscheidung existiert nicht (Schulten 60) und kommt also auch nicht als Ursache der Eisenmangelanämie in Frage. Unzureichende Nahrungseisenzufuhr ist für die Pathogenese der Eisenmangelanämie auch nicht von wesentlicher Bedeutung (Theding jr. und Beck 63).

Roth (58) teilte mit, daß bei der Eisenmangelanämie auch das Gewebeisen vermindert ist und daß dieser Eisenmangel im Gewebe auch einen Teil der klinischen Symptome ohne weiteres erklärt.

Die **larvierte Sideropenie** ist in jüngerer Zeit vor allem durch die Arbeiten Jasinski's zu einem Begriff geworden. Es handelt sich dabei um

einen Eisenmangel ohne hypochrome Anämie. Der Eisenmangel betrifft besonders das funktionelle Gewebeeisen. Als klinische Symptome gibt Jasinski (30) an: Dystrophien am Ektoderm, Adynamie, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Frösteln, Kollapsneigung und unmotivierte subfebrile Temperaturanstiege.

Der Hämoglobingehalt ist normal und der Serumeisenspiegel ist gesenkt oder normal, zeigt aber immer den für Eisenmangel besonders charakteristischen steilen Anstieg der Eisenresorptionskurve (Jasinski und Roth 31, Waldenström 66). Thedering jr. (64) schrieb dazu: „Ein normales Blutbild schließt noch nicht eine Eisen mangelsituation aus, sie kann einer Anämie mehr als ein Jahr vorausgehen.“ Remy und Mitarbeiter (57) fanden den larvierten Eisenmangel oft nach häufigen Blutspenden. Dies konnten wir auch an einem Fall sehen.

Bei 14 Fällen von sogenannter **vegetativer Dystonie** haben wir orale Eisenbelastungen durchgeführt. Der Anstieg des Serumeisenwertes war im allgemeinen nur bei den leicht anämischen Patienten etwas größer. Wir glauben nicht, daß die vegetative Dystonie durch eine larvierte Sideropenie wesentlich mitverursacht wird.

Bei einer Reihe von Patienten mit **reseziertem Magen** wurde geprüft, ob noch genügend Eisen resorbiert werden kann. Die Ergebnisse waren sehr unterschiedlich. In 54,1 % der Fälle (insgesamt 24 Fälle) war die Resorption nach unserer Meinung ungenügend, denn der Serumeisenspiegel war 4 Stunden nach der Eisengabe noch nicht wesentlich angestiegen.

Über die Eisenresorption beim Magenresezierten wurden schon viele Untersuchungen angestellt. Fontes und Mitarbeiter (17) führten die mangelhafte Eisenresorption bei gastrektomierten Hunden auf das Fehlen der Magensalzsäure zurück.

Lederer (40) hat mit Ferri- und Ferrosulfat bei verschiedenem pH Dialyseversuche unternommen und festgestellt, daß für die Dialyse beider Eisenverbindungen ein pH im sauren Bereich nötig ist, wenn auch Ferroeisen bei neutraler Reaktion schon etwas dialysiert.

Steinforth und Schroeder (61) haben in einer neueren Arbeit (1953) gefunden, daß die Höhe der Acidität des Magensaftes keinen Einfluß auf die Resorption des Eisens hat.

Heinrich (27) kommt zu dem Ergebnis, daß die Eisenresorption beim Magenresezierten wesentlich verschlechtert ist. Rainer und Zollner (49) glauben, daß selbst die totale Gastrektomie die Eisenresorption primär nicht behindert. Treten Resorptionsstörungen auf, so sind diese Folge pathologischer Veränderungen in Duodenum und Dünndarm.

Remy (56) und Courmoulis und Mitarbeiter (13) führen eine verschlechterte Eisenresorption beim Magenresezierten vor allem auf eine Beschleunigung der Dünndarmpassage zurück. Goldeck und Gadermann (19) stellten dazu fest, daß der Orthostase-Faktor eine entscheidende Bedeutung hat, die Eisenresorption sei nämlich im Liegen besser als bei aufrechter Körperhaltung.

Dies haben wir und wohl auch die meisten anderen Untersucher nicht berücksichtigt. Vielleicht erklären sich daraus unterschiedliche Ergebnisse.

Trotzdem muß die Eisenzufuhr bei Magenresezierten häufig intravenös erfolgen, allerdings sollte vorher ein Resorptionsversuch unternommen werden. Die intravenöse Eisentherapie birgt immer die Gefahr in sich, daß eine

Eisenübersättigung des Organismus stattfindet, da ja Eisen nicht mehr ausgeschieden werden kann (Goldbeck 20).

Schwankungen des Serumkupferspiegels während der Eisenbelastung glauben wir mit den physiologischen Tagesschwankungen erklären zu können. Der bei einzelnen Magenpatienten erhöht gefundene Serumkupferspiegel dürfte durch die Grundkrankheit (Carcinom, Ulcus) verursacht sein.

Außerdem haben wir noch bei einigen anderen Krankheiten Serumeisen und Serumkupfer bestimmt.

Myocardinfarkt:	Fe 77 ‰, Cu 116 ‰.
Myocardinfarkt:	Fe 122 ‰, Cu 181 ‰.
Diabetes: mellitus:	Fe 91 ‰, Cu 142 ‰.
Diabetes: mellitus:	Fe 123 ‰, Cu 118 ‰.
Diabetes: mellitus:	Fe 108 ‰, Cu 153 ‰.
Diabetes mellitus mit Fettleber:	Fe 102 ‰, Cu 259 ‰.
Bronzediabetes:	Fe 176 ‰, Cu 106 ‰.
Hämolyt. Ikterus unbek. Genese:	Fe 43 ‰, Cu 131 ‰.
M. Meulengracht:	Fe 33 ‰, Cu 86 ‰.

Hb 110, Ery. 5,6 Mill., Bilirubin 5,5 mg‰.

Auch bei zwei graviden Frauen haben wir Serumeisen und Serumkupfer bestimmt:

1. Fe 73 ‰, Cu 163 ‰.
2. Fe 101 ‰, Cu 148 ‰.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Methode von Umland und Weyer zur gleichzeitigen Bestimmung von Serumeisen und Serumkupfer wurde an einem größeren Untersuchungsgut auf ihre praktische Brauchbarkeit geprüft. Die technisch nicht allzu schwierige Methode lieferte bei ordnungsgemäßer Durchführung immer brauchbare Ergebnisse.
2. Eine Reihe von Bestimmungen wurde bei Gesunden durchgeführt. Alle Werte lagen innerhalb des allgemein anerkannten Normalbereiches.
3. Beim Infektgeschehen wurden verminderter oder normaler Serumeisenspiegel und erhöhter Serumkupferspiegel festgestellt.
4. Bei Geschwülsten wurde meist ein verminderter Serumeisenspiegel und ein normaler oder erhöhter Serumkupferspiegel gefunden.
5. Bei einigen Fällen von Leukämie wurde verminderter, normaler oder erhöhter Serumeisenspiegel gefunden. Das Serumkupfer war normal oder vermehrt.
6. Die besondere Bedeutung von Serumeisen- und Serumkupferbestimmung für die Differentialdiagnose akute Hepatitis-Verschlußikterus wird bestätigt. Die akute Hepatitis zeigte eine Erhöhung von Serumeisen, der Verschlußikterus verminderte oder normale Eisenwerte. Der Serumkupferspiegel zeigte sich bei der akuten Hepatitis häufig erhöht, beim Verschlußikterus praktisch immer. Die in Frage kommenden Ursachen für diese Veränderungen wurden besprochen.

7. Bei Lebercirrhose und bei chronischer Hepatitis wurden sehr unterschiedliche Ergebnisse gefunden. Das Serumkupfer war normal oder erhöht. Das Serumeisen zeigte sich vermindert, normal oder vermehrt.
8. Daß mit dem Eisenmangel nicht immer die entsprechende Anämie einhergeht, wurde bestätigt. Insbesondere wurde auf die larvierte Sideropenie eingegangen.
9. Bei Erkrankungen im Sinne der vegetativen Dystonie wurde im allgemeinen kein Eisenmangel festgestellt.
10. Bei Eisenresorptionsversuchen an Patienten mit reseziertem Magen wurden positive und negative Ergebnisse erzielt.
11. Der Serumeisen- und der Serumkupferspiegel von einigen Fällen von Diabetes mellitus, Myocardinfarkt, hämolytischem Ikterus und Gravidität, sowie von einem Fall von Bronzediabetes wurden bestimmt.

Literatur.

1. Benda, L., Rissel, E. und Scholda, G.: Wien. klin. Wschr. 1951: 794. —
2. Braunsteiner, H., Gisinger, E. und Pakesch, F.: Klin. Wschr. 1952: 394. — 3. Brendstrup, P.: Acta med. scand. **146** (1953) 107. — 4. Brochner-Mortensen, K., Acta med. scand. **112** (1942) 277. — 5. Büchmann, P.: Klin. Wschr. 1939: 231 — 6. Büchmann, P.: Erg. inn. Med. **60** (1941) 446. — 7. Büchmann, P.: Dtsch. med. Wschr. 1944: 361. — 8. Bush, J. A., Mahoney, J. P., Markowitz, H., Gubler, J. C., Cartwright, G. E. und Wintrobe, M. M.: J. Clin. Invest. **34** (1955) 1766. — 9. Bush, J. A., Ashenbrucker, H., Cartwright, G. E., und Wintrobe, M. M.: J. Clin. Invest. **35** (1956) 89. — 10. de Caprio, P.: Pediatria Riv. **58** (1950) 39. — 11. Cartwright, G. E. und Wintrobe, M. M.: J. Clin. Invest. **28** (1949) 1. — 12. Christian, E. R.: Arch. Int. Med. **94** (1954) 22. — 13. Courmoullis, M., Gisinger, E. und Neumayr, A.: Dtsch. med. Wschr. 1955: 810. — 14. Dominici, G., Oliva, G. und Tramontana, C.: Dtsch. med. Wschr. 1955: 883. — 15. Eckey, P.: Z. inn. Med. **8** (1953) 21. — 16. Eckey, P.: Z. inn. Med. **12** (1957) 992. — 17. Fontes, G., Kunlin, J. und Thiovolle, L.: Sang **10** (1936) 433. — 18. Gisinger, E.: Münch. med. Wschr. 1958: 133. — 19. Goldeck, H. und Gademann, E.: Ärztl. Wschr. 1954: 39. — 20. Goldeck, H.: Münch. med. Wschr. 1956: 497. — 21. Greensberg, G. R., Ashenbrucker, H., Lauritsen, M., Worth, W., Humphreys, R. S. und Wintrobe, M. M.: J. Clin. Invest. **26** (1947) 121. — 22. Heidel, W.: Dtsch. Z. Verdgskrankh. **16** (1956) 147. — 23. Heilmeyer, L. und Stüwe, G.: Klin. Wschr. 1938: 925. — 24. Heilmeyer, L., Keiderling, W. und Stüwe, G.: Kupfer und Eisen als körpereigene Wirkstoffe und ihre Bedeutung beim Krankheitsgeschehen. G. Fischer, Jena 1941. — 25. Heilmeyer, L. (Zit. nach H. A. Kühn): Dtsch. med. Wschr. 1957: 48. — 26. Heilmeyer, L.: Dtsch. med. Wschr. 1957: 1499. — 27. Heinrich, G.: Dtsch. med. J. 1954: 60. — 28. Hemmeler, G.: Klin. Wschr. 1939: 1245. — 29. Jasinski, B.: Acta Haematol. (Basel) **3** (1950) 17. — 30. Jasinski, B.: Schweiz. med. Wschr. 1952: 659. — 31. Jasinski, B. und Wuhrmann, F.: Verh. Dtsch. med. Ges. 1953: 326. — 32. Judd, E. S., und Dry, T. J.: J. Lab. Clin. Med. 1935: 609. — 33. Keiderling, W.: Beitr. Klin. Tbk. **103** (1950) 447. — 34. Keiderling, W. und Scharpf, H.: Ärztl. Forsch. **6** (1952) 115. — 35. Keiderling, W. und Scharpf, H.: Münch. med. Wschr. 1953: 437. — 36. Keiderling, W., Schmidt, H. A. E., Lee, M. und Frank, K. Th.: 5. Kongr. Europ. Ges. Hämatol. 1956: 137. — 37. Kipping, H. und Schmoldt, H.: Dtsch. Arch. klin. Med. **198** 1951 434. — 38. Laudahn, G.: Klin. Wschr. 1955: 511. — 39. Laudahn, G.: J. Indian Med. Prof. **2** (1955) 907. — 40. Lederer, I.: Acta gastro-enterol. Belg. **12** (1949) 233. — 41. Mahoney, J. P., Bush, J. A., Gubler, C. J., Moretz, W. H., Cartwright, G. E. und Wintrobe, M. M.: J. Lab. Clin. Med. 1955: 702. — 42. Markowitz, H., Gubler, C. J., Mahoney, J. P., Cartwright, G. E. und Wintrobe, M. M.: J. Clin. Invest. **34** (1955) 1498. — 43. Martini, G. A. und Döfle, W.: Klin. Wschr. 1958: 272. — 44. Meunier, J. und Saint-Laurens, G.: Cr. **183** (1926) 1311. — 45. Micheli, F.: Med. contemp. **2** (1936) 711. — 46. Overkamp, H.: Klin. Wschr. 1953: 53. — 47. Pirrie, R.: J. Clin. Path. **5** (1952) 190. — 48. Pollycove, M.: in Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. Thieme: Stuttgart 1957. — 49. Rainer, O. und Zollner, S.: Klin. Med. (Wien) **11** (1956) 25. — 50. Rechenberger, J.: Dtsch. Z. Verdgskrankh. **11** (1951) 15. — 51. Rechenberger, J.: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.

1953: 558. — 52. Rechenberger, J.: Dtsch. Z. Verdgskrankh. **15** (1955) 70. — 53. Rechenberger, J.: Dtsch. Z. Verdgskrankh. **16** (1956) 114. — 54. Rechenberger, J.: Z. ges. Inn. Med. u. Gr. 1957: 627. — 55. Reissmann, K. R., Boley, J. Christianson, J. F. und Delp, M. H.: J. Lab. Clin. Med. **43** (1954) 572. — 56. Remy, D.: Klin. Wschr. 1951: 346. — 57. Remy, D., Goldeck, H. und Krüger, E.: Dtsch. med. Wschr. 1952: 1253. — 58. Roth, O.: Schweiz. med. Wschr. 1950: 1065. — 59. Schäfer, K. H.: Klin. Wschr. 1940: 979. — 60. Schulten, H.: Dtsch. med. Wschr. 1953: 117. — 61. Steinforth, H. und Schroeder, E. M.: Zb. Chir. **78** (1953) 1213. — 62. Sticotti, S.: Wien. klin. Wschr. 1942: 86. — 63. Thedering jr., F. und Beck, R.: Klin. Wschr. 1953: 127. — 64. Thedering jr., F.: Fol. clin. internac. **6** (1956) 207. — 65. Umland, F. u. Weyer, F. G.: Klin. Wschr. 1955: 237. — 66. Waldenström, J.: Nord. Med. 1940: 940. — 67. Wildhirt, E.: 5. Kongr. Europ. Ges. Hämatol. 1956: 345. — 68. Wuhrmann, F. und Jasinski, B.: Schweiz. med. Wschr. 1953: 661.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 20. 12. 1934 in Nürnberg geboren. Meine Eltern sind der Bauingenieur Friedrich Gös und seine Ehefrau Anna Gös geb. Pröschel.

Vom September 1941 bis Dezember 1945 besuchte ich in Nürnberg die Volksschule. Vom Januar 1946 an war ich Schüler der Nürnberger Wölckern-Oberrealschule. An dieser Schule legte ich im Juni 1953 die Reifeprüfung ab.

Vom Wintersemester 1953/54 an studierte ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen Medizin. Nach 11 Semester Studium habe ich am 7. Juli 1959 vor dem Ausschuß für ärztliche Prüfung in Erlangen die ärztliche Prüfung bestanden.

